

IMIDAZOQUINOLINES

Publication number: JP53050197 (A) **Also published as:**
Publication date: 1978-05-08 JP60016438 (B)
Inventor(s): NAKA YOICHI; OKUMOTO TAKEKI; HOSOYA SHINKOU; YUKI JP1292402 (C)
HIROSHI +
Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL +
Classification:
- **international:** A61K31/47; A61P31/04; A61P35/00; A61P35/02; C07D471/04;
A61K31/47; A61P31/00; A61P35/00; C07D471/00; (IPC1-
7): A61K31/47; C07D471/04
- **European:**
Application number: JP19760123626 19761014
Priority number(s): JP19760123626 19761014

Abstract of JP 53050197 (A)

PURPOSE: Imidazoquinoline derivatives of formula I [R<1> and R<2> are H, lower alkyl or aralkyl; R<3> is H, alkyl, lower alkenyl, lower alkoxyalkyl, aralkyl, etc.; Z is OH, hydroxyamino or -OR<4> (R<4> is lower alkyl, lower alkenyl, aryl, etc.)] and their pharmacological acceptable salts, e.g. 1, 3-dimethyl-1, 2, 5, 8-tetrahydro-2, 8dioxoimidazo [4,5-g] quinoline-7-carboxylic acid ethylester.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

公開特許公報

昭53-50197

⑤Int. Cl.² 識別記号
 C 07 D 471/04 //
 A 61 K 31/47 ADU
 ADZ
 (C 07 D 471/04
 C 07 D 221/00
 C 07 D 235/00)

⑥日本分類 庁内整理番号
 16 E 622 6736-44
 30 G 133.32 6617-44
 30 H 52 5727-44
 30 H 612 5727-44

⑦公開 昭和53年(1978)5月8日
 発明の数 1
 審査請求 未請求

(全15頁)

⑧イミダゾキノリン誘導体

9 アトマ・ホーン501号

⑨特 願 昭51-123626

細谷真弘 福岡県築上郡吉富町大字広津13

⑩出 願 昭51(1976)10月14日 36

⑪發明者 中洋一

同 湯木弘

同 奥本武城

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

東京都新宿区高田馬場4-31-

⑫出願人 吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

⑬代理人 弁理士 高宮城勝

明細書

る基を示す。

1. 発明の名称

Zは水素基、ヒドロキシアミノ基または-OR⁴

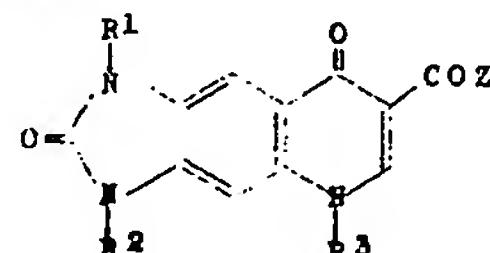
イミダゾキノリン誘導体

基[R⁴ は低級アルキル基、低級アルケニル基、

2. 特許請求の範囲

低級アルコキシアルキル基、アリール基、アラル

1. 一般式

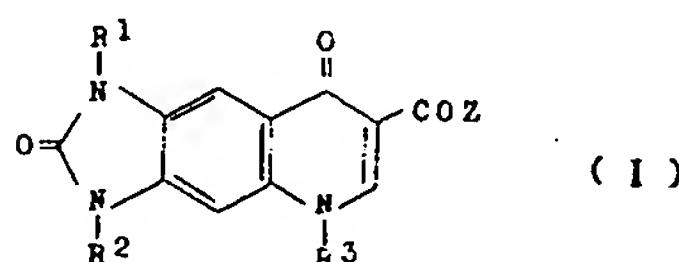
キル基または- (CH₂)_n - C(CH₃)_m (nは2

～5の整数を、nは0または1～4の整数を示す。)

で表わされる基を示す。)

3. 発明の詳細を説明

本発明は、一般式



で表わされるイミダゾキノリン誘導体またはその

医薬的に許容しうる塩。

医薬的に許容しうる塩に関する。

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R¹、R²はそれぞれ水素原子、低級アルキル基またはアラルキル基を示す。

R³は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または-

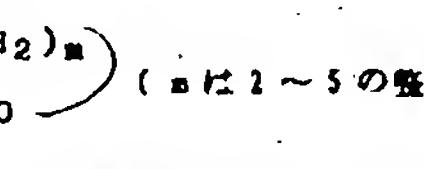
-(CH₂)_n - C(CH₃)_m (nは2～5の整数を、

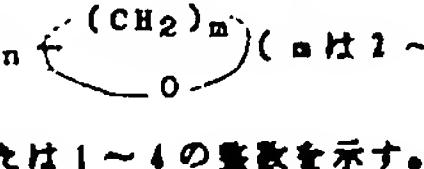
mは0および1～4の整数を示す。)で表わされ

上記式中の各記号の定義は、次の通りである。

R¹、R²はそれぞれ水素原子、低級アルキル

基またはアラルキル基を示す。

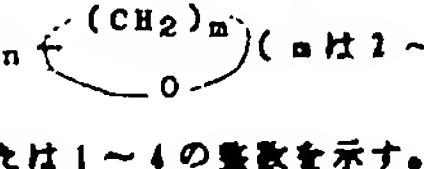
R^3 は水素原子、アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または $-(CH_2)_n$  (n は 2 ～ 5 の整数を、 m は 0 または 1 ～ 4 の整数を示す。) で表わされる基を示す。

Z は水酸基、ヒドロキシアミノ基または $-OR^4$ 基 (R^4 は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アリール基、アラルキル基または $-(CH_2)_n$  (n は 2 ～ 5 の整数を、 m は 0 または 1 ～ 4 の整数を示す。) で表わされる基を示す。) を示す。

上記各定義中、低級アルキルはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルなどを、アルキル基はさらに 2-エチルヘキシル、オクチル、ラクリル、ヘキサデシルまたはス

テアリルなどを、アラルキルは置換基として低級アルキル基またはアルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子 (

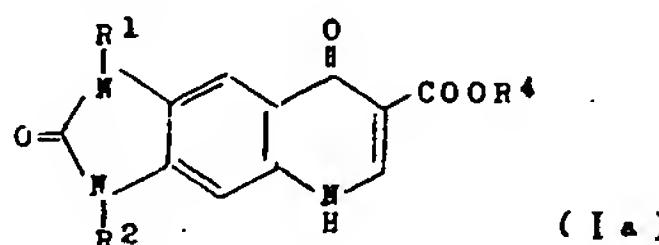
塩素、臭素またはヨウ素など) またはニトロを有していてもよいベンジル、フェニチルまたはフェニルプロピルなどを、低級アルコキシアルキルはメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシエチル、イソプロポキシブチルまたはブトキシブチルなどを。

$-(CH_2)_n$  で表わされる基は 2, 3-エポキシプロピル、2-または 3-テトラヒドロフルフリル、2-または 4-テトラヒドロビラニル、3-(2-テトラヒドロビラニル)プロピルまたは 4-(2-テトラヒドロアリル)ブチルなどを、低級アルケニルはビニル、アリル、2-ブテン-1-イルまたは

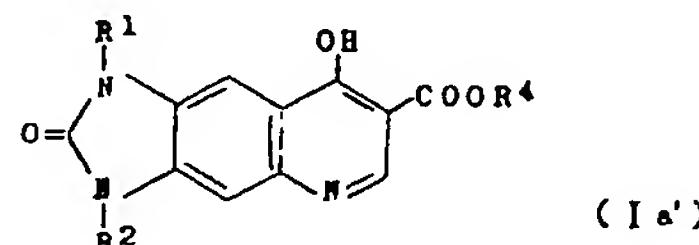
3-ブテン-1-イルなどを意味する。

一般式 (I) の化合物は、以下の方法により製造される。

(I) R^3 が水素原子を示し、 Z が $-OR^4$ 基を示す化合物、すなわち、一般式



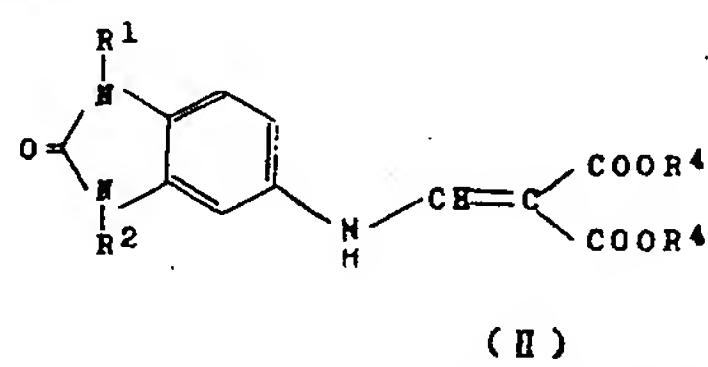
(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記と同義である。) で表わされる化合物またはその互変異性体である一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記と同義である。)

で表わされる化合物の場合：

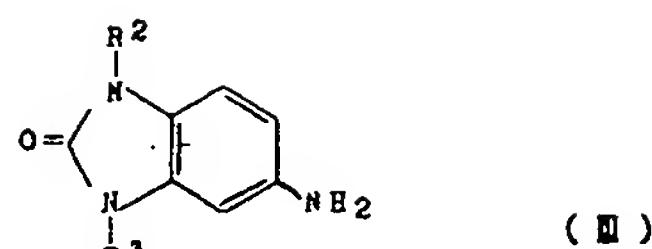
一般式



(式中、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記と同義である。) で表わされる化合物を無溶媒または好ましくは不活性溶媒中 150 ～ 300 ℃、好ましくは 180 ～ 260 ℃で加熱閉環することにより得られる。

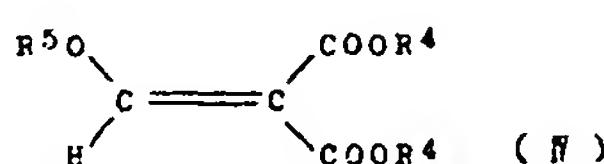
不活性溶媒としては、転油、フタル酸ジエチル、ジベンジルエーテル、ジフェニルエーテル、ジフェニルまたはジフェニルエーテルとジフェニルとの混合物 (登録商標 サーム 8) などが用いられる。

出発物質である一般式 (II) の化合物は、一般式



(式中、R²およびR³は前記と同様である。)

で表わされる化合物と一般式



(式中、R⁴は前記と同様であり、R⁵は低級アルキル基を示す。)

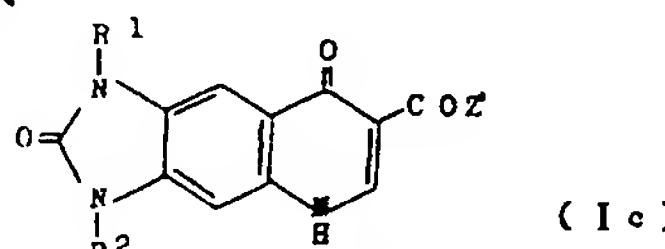
で表わされる化合物とを反応させることにより製造させる。

反応は、一般式(III)および(IV)の化合物を好ましくはそれぞれ等モルずつ用いて適当な活性溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)の存在下または無溶媒下に室温から150℃、好ましくは90~130℃で加熱することにより得られる。

は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または $-(CH_2)_n-\overset{(CH_2)_n}{\underset{O}{\text{C}}}-$ (nおよびnは前記と同様である)で表わされる基を、Zは水酸基または $-OR^4$ 基(R⁴は前記と同様である)を示す。)

で表わされる化合物の場合:

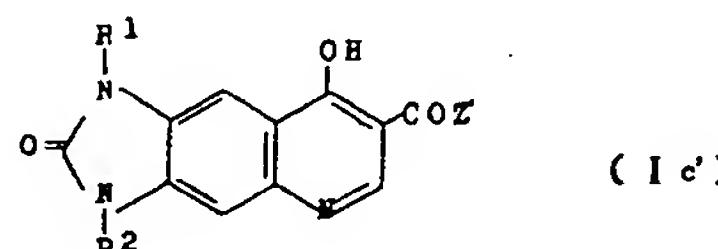
一般式



(式中、R¹、R²およびZは前記と同様である)

で表わされる化合物またはその互変異性体である

一般式

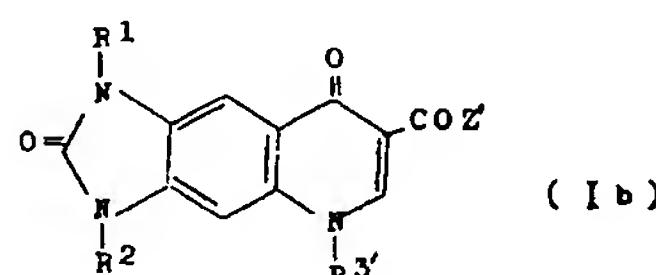


(式中、R¹、R²およびZは前記と同様である。)

ルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)の存在下または無溶媒下に室温から150℃、好ましくは90~130℃で加熱することにより得られる。

このようにして得られた一般式(IV)の化合物は単離精製することなく、連続して次の加熱閉環工程に用いることもできる。

(2) R³が低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシアルキル基、アラルキル基または $-(CH_2)_n-\overset{(CH_2)_n}{\underset{O}{\text{C}}}-$ で表わされる基を示し、Zが水酸基または $-OR^4$ 基を示す化合物、すなわち



(式中、R¹およびR²は前記と同様であり、R^{3'}

で表わされる化合物と一般式



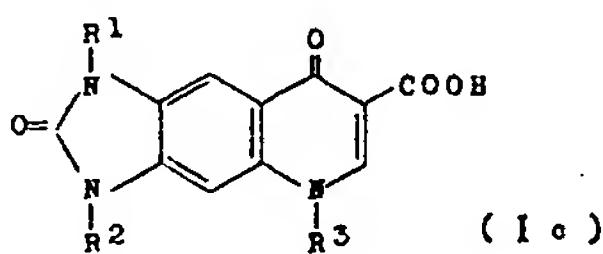
(式中、R^{3'}は前記と同様であり、Xは反応活性な原子または基(塩素、臭素、またはヨウ素などのハロゲン原子、メチルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたはトルオキシなどのスルホニルオキシ基または $-OSO_2OR^3'$ 基を示す。)

反応は適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドなど)中またはそれらの混合溶媒中、有利には脱酸剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、

カリウムブトキサイド、トリエチルアミンまたはピリジンなど)の存在下、30~120℃で、必要であれば耐圧装置を用いて進行する。

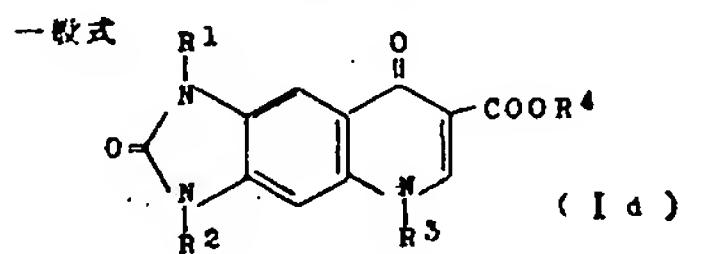
出発物質の一般式(Ib)または(Ic)の化合物は、Zが-OR⁴基を示す場合は方法(I)により、またZが水酸基を示す場合は後述する方法(3)によりそれぞれ製造される。

(3) Zが水酸基を示す化合物、すなわち、一般式



(式中、R¹、R²およびR³は前記と同義である。)

て表わされる化合物の場合：



れる。

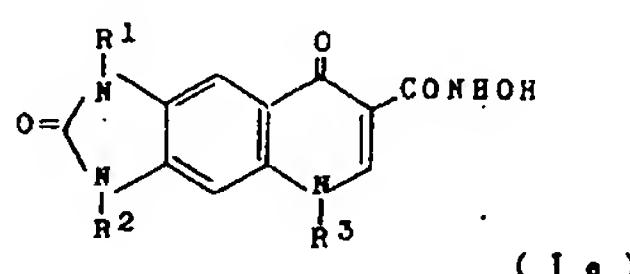
(4) 一般式(Id)の化合物は、方法(I)または方法(2)により製造されるが、さらに一般式(Ie)の化合物と一般式



(式中、R⁴は前記と同義である。)

て表わされる化合物またはその水酸基における反応性誘導体と常法によつて反応させることによつても製造される。

(5) Zがヒドロキシアミノ基を示す化合物、すなわち、一般式



(式中、R¹、R²およびR³は前記と同義である。)

特許第3,501,974(4)

(式中、R¹、R²、R³およびR⁴は前記と同

義である。)

て表わされる化合物を加水分解反応に付すことにより製造される。

反応は、水單独または水およびメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルスルホキサイドとの混合溶媒中無機酸(塗酸、硫酸またはリン酸など)またはアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウムなど)を用いて、50~150℃、好ましくは100℃付近で進行する。

出発物質の一般式(Id)の化合物のうち、R³が水素原子の化合物は方法(I)により、R³が水素原子以外の基を示す化合物は方法(2)により製造さ

て表わされる化合物の場合：

一般式(Id)の化合物およびそのカルボキシル基における反応性誘導体(一般式(Ie)で表わされる化合物も含む)とヒドロキシルアミンとを反応させることにより得られる。

一般式(Id)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、化合物(Id)を適当な不活性溶媒(メタノール、エタノール、ブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドまたはピリジンなど)中またはこれらの混合溶媒中に溶かした溶液に、-20~150℃で、ヒドロキシルアミン塩酸塩およびアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキサイド、カリウムメトキサイド、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなど)から、

適当な溶媒（水、メタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキサイドまたはピリジンなど、好ましくはメタノール）中またはそれらの混合溶媒中、10～60℃にて調整したヒドロキシルアミン溶液を加えることにより進行する。

以上のようにして得られる一般式（I）の化合物は、所望により無機酸（塩酸、硫酸、臭化水素酸または硝酸など）または有機酸（シュウ酸、マレイン酸、フマール酸、クエン酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸など）と処理することにより酸付加塩となしうるし、また、2-水酸基およびヒドロキシアミノ基である化合物は、常法によりそれぞれアルカリ金属（ナトリウム、カリウムまたはリチウムなど）塩およびアル

カリ土類金属（カルシウムまたはマグネシウムなど）塩となしうる。

本発明の化合物（I）およびその医薬的に許容しうる塩は抗菌作用を有し、およびマウス白血病（L-1210）、吉田肉腫またはエールリツヒ腹水癌などにすぐれた効果を示し、抗菌剤または制癌剤として有用である。

本発明の化合物（I）およびその医薬的に許容しうる塩を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の薬理的に許容される組合、賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で、経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患、症状、化合物によつても異なるが、経口投与の場合通常成人1日あたり、300～3000mg程度である。

以下、実施例により本発明をより詳細に説明する。

実施例1

8-(1,3-ジメチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステル1.5gを240℃に加熱したサーム6（登録商標、新日鐵化学製）90mlに投入する。30分間245℃で加熱攪拌後、室温まで冷却し結晶を採取してメタノールで充分洗う。ジメチルホルムアミドで再結晶すると、黄褐色結晶の1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点320℃以上。

核磁気共鳴スペクトル（100MHz, 非酸中）

1.60ppm(3H) トリプレット

3.75ppm(6H) ダブルエット

4.73ppm(2H) カルテット

7.86ppm(1H) シングルエット

8.18ppm(1H) シングルエット

9.18ppm(1H) ダブルエット

赤外線吸収スペクトル（臭化カリウム鉢）

1728cm⁻¹ > C=O (エステル部)

1720cm⁻¹ > C=O (環)

同様にして次の化合物が得られる。

◎8-(1,3-ジベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,3-ジベンジル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点217～219℃(分解)

◎Ⅲ-(1-ベンジル-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1-ベンジル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点292~295℃(分解)

◎Ⅳ-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-5-ベンズイミダゾリル)アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルから、1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点320℃以上

実施例2

5-アミノ-1,3-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソベンズイミダゾール2.3gおよび

炭酸ナトリウム26.5g、ヨウ化エチル16.8gおよびジメチルホルムアミド600gの混合液を85℃で1時間加熱攪拌し、さらに120℃で3時間加熱する。反応終了後、熱時戻して不溶物を除去し、戻液を半分まで減圧濃縮する。20℃まで冷却してから氷水2Lに投入し結晶をよく碎き戻す。水洗後エタノールで再結晶すると、淡黄色の1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点231~234℃

-以下余白-

6gを130℃で3時間加熱後、副生したエタノールを減圧下に留去する。

生成した褐色油状物質を、240℃に加熱したサーム8(登録商標、新日鐵化学製)に投入し、30分間245℃で加熱攪拌する。

析出した結晶を室温まで冷却した後、戻し、メタノールで洗つて洗浄すると、黄褐色結晶の1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ルが得られる。融点268~271℃(分解)

実施例3

1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル6.0g,

水230ml-230ml

同様にして、以下の化合物が得られる。

◎5-アリル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル 融点230~232℃(エタノールから)

◎1,3-ジメチル-5-(2-エトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル 融点231~232℃(エタノールから)

◎1,3-ジメチル-5-イソプロピル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル

実施例4

ジメチルホルムアミド 90 mL, 3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 6.0 g を懸滴し、10°C で水素化ナトリウム 1.1 g を一度に加える。室温で1時間攪拌後、温度を徐々に上げ、90°C で透明液となるまで攪拌する。冷後、20°C にてテトラヒドロフルフリルプロマイド 5.0 g を加え、室温にて10時間攪拌する。副生する臭化ナトリウムを戻し、液を減圧下に濃縮し、得られた結晶を水でよく洗う。エタノールから再結晶すると、1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロフルフリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点 209~211°C

実施例 5

1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 1.5 g, 炭酸カリウム 9.4 g, ヨク化エチル 6.4 g, ジメチルホルムアミド 115 mL および水 11.5 mL の混合溶液を 85°C にて 3 時間、105°C にて 2 時間加熱攪拌を行なう。反応終了後、溶液を減圧下に留去する。残った糊状物質を充分冷却した後、水 300 mL に投入し、クロロホルムで抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、得られた粗結晶を酢酸エチルから再結晶すると、1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステルが得られる。融点 157~158°C

同様にして、次の化合物が得られる。

⑤ 5-ベンジル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル、融点 239~241°C (エタノールから)

⑥ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル、融点 200~203°C (エタノールから)

⑦ 1,3-ジメチル-5-(2,3-エポキシブロビル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル

実施例 6

1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ斯特ル 1.0 g を 1.0% 水酸化ナトリウム水溶液 300 mL に懸滴し 3 時間還流する。熱時、不溶物を戻し、冷後塩酸で酸性にして析出する結晶を戻取する。充分に水洗後乾燥し、ジメチルホルムアミドから再結する。1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸が得られる。融点 320°C 以上

同様にして次の化合物が得られる。

⑧ 1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸、融点 320°C 以上 (ジメチルホルムアミドから)

⑨ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
320°C以上(ジメチルホルムアミドから)
核磁気共鳴スペクトル(100MHz, トリフルオロ
酢酸中)

1.60 ppm (3H) トリプレット

1.84 ppm (3H) トリプレット

1.77 ppm (6H) ダブルレット

4.72 ppm (2H) カルチット

5.00 ppm (2H) カルチット

7.90 ppm (1H) シングルレット

8.38 ppm (1H) シングルレット

9.29 ppm (1H) シングルレット

赤外線吸収スペクトル(臭化カリウム板)

1726cm⁻¹ > C=O (エステル部)1709cm⁻¹ > C=O (環)

④ 1,3-ジメチル-5-(2-エトキシエチル
)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸 融点277~280°C(ジメチルホル
ムアミドから)

④ 5-ベンジル-1,3-ジメチル-1,2,5
-8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
290~291°C(分解)(ジメチルホルムアミ
ドから)

④ 1,3-ジメチル-5-テトラヒドロフルシリ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸 融点320°C以上(ジメチルホルムア
ミドから)

④ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ
[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
262~263°C(ジメチルホルムアミドから)
④ 1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5;
8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[
4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 融点
202~205°C(エタノールから)

④ 1,3-ジメチル-5-(2,3-エポキシブ
ロビル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,
8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-
7-カルボン酸
④ 1,3-ジメチル-5-(3-テトラヒドロフ
リル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8
-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7
-カルボン酸
④ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロビ

ラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,

8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸

④ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロビ
ラニルメチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ
-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノ
リン-7-カルボン酸

④ 1,3-ジメチル-5-(2,4-ジクロロベ
ンジル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸

④ 1,3-ジメチル-5-(4-ニトロベンジル
)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ
オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ
ルボン酸

④ 5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチ
ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

(6) 5-50197(5)

オキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 5-(3,4-ジメトキシベンジル)-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-(4-メチルベンジル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-(4-メチルベンジル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-ビニル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-イソプロピル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
イミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-オクチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-ラクリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-ヘキサデシル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸
⑤ 1,3-ジメチル-5-ステアリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-8]キノリン-7-カルボン酸

実施例7

1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 4.8 g を 6% 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL に溶かし、搅拌しながら 80 度にてジメチル硫酸 4.4 g をゆっくり滴下する。水酸化ナトリウム 1.6 g を加え、さらにジメチル硫酸 4.4 g を滴下する。これをさらに 2 回繰り返し、冷後脱色炭を加えて戻過する。戻液を塩酸酸性にして析出する結晶を戻取する。水でよく洗浄後、乾燥し、ジメチルホルムアミドから再結晶すると、1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸が得られる。

融点 320 度以上

実施例8

1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 3.0 g および水酸化カリウム 0.56 g を水 100 mL に溶解する。減圧下に水を留去し得られたカリウム塩結晶を 50 度 / 0.1 mmHg で減圧乾燥する。これをジメチルスルホキサイド 50 mL に懸滴し、炭酸水素カリウム 100 mL およびメトキシエチルクロライド 2.0 g を加えて 110 度で 3 時間加熱搅拌する。得られた透明液を 10 度に冷却し冰水 200 mL に投入する。析出する結晶を戻取し、水洗後、乾燥し、ジオキサンから再結晶すると、無色の 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸 2-メトキシエチルエステルが得られる。融点 166 ~ 169 度

同様にして次の化合物が得られる。

1-ベンジル-2,3,5,8-テトラヒドロ-

-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 2.8 g を 4% 水酸化ナトリウム 50 mL と 3 時間加熱還流する。得られた溶液に 80 度でジエチル硫酸 1.9 g を滴下する。さらに 1% 水酸化ナトリウム 1.5 mL を加え、ジエチル硫酸 1.9 g を滴下する。これをさらに 2 回繰り返した後、脱色炭を加え戻過する。戻液を冷後、塩酸酸性にして析出する結晶を戻取し乾燥する。メチルセルソルブから再結晶すると、

1-ベンジル-3,5-ジエチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸が得られる。融点 271 ~ 273 度

実施例9

1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-

① 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸メチルエステル 融点 265 ~ 267 度 (メタノールから)

② 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸テトラヒドロフルフリルエステル 融点 156 ~ 159 度 (ジオキサン-ベンゼンから)

③ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸フエニルエステル

④ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸イニト

ロフエニルエステル

ステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸ベンジルエステル

◎ 1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸2-テトラヒドロビラニルメチルエステル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸2,3-エボキシプロビルエステル

実施例10
ヒドロキシルアミン塩酸塩7.2gをメタノール50mlに溶解し10℃以下に冷却してこれに水酸化カリウム8.5gをメタノール100mlに溶かし

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸ブチルエステル

水浴溶液をゆっくり滴下する。副生する塩化カリウムを戻去してヒドロキシルアミンのメタノール溶液を調製する。1,3-ジメチル-5-エチル

◎ 1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸アリルエ

ヒドロキシルアミンのメタノール15mlに懸濁し、20℃以下で先に調製したヒドロ

キシルアミンのメタノール溶液を攪拌しながらゆっくり滴下する。滴下後、温度を徐々に上げていくと60℃位で溶液は一度透明になり、ただちに結晶が析出してくる。60℃に3時間攪拌した後、10℃まで冷却して、結晶を戻取する。メタノールでよく洗つた後、冰水に投入し酢酸酸性とすると、ヒドロキサム酸が析出する。これを戻しメタノールで洗浄後、乾燥する。ジメチルホルムアミドから再結晶すると、無色の1,3-ジメチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸が得られる。融点252～253℃(分解)

同様にして次の化合物が得られる。

◎ 1,3-ジメチル-5-アリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ビニル-1,2,5,

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 5-ブチル-1,3-ジメチル-1,2,5,

8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-

テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-

-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 5-イソブチル-1,3-ジメチル-1,2,

5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-エトキシメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-ブトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-メトキシエチル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-テトラヒドロピラニル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-ニトロベンジル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジメチル-5-(2-ジメチルアミノ)エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジエチル-5-メチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3,5-トリエチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジエチル-5-(2-テトラヒドロフリル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジブチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジイソブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジベンジル-5-メチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジベンジル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

⑥ 1,3-ジブチル-5-エチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-(2-エチルヘキシル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-オクチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ラクリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ステアリル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ヘキサデシル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

◎ 1,3-ジメチル-5-ヘキサデシル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

代理人 介理士 高宮城 勝

特許登録番号 50197(13)

手続補正書(自記)

昭和 51 年 10 月 24 日

特許庁 長官 熊谷 喜二殿

1. 事件の表示

昭和 51 年特許願第 123626 号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件とし関係 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

名 称 (672) 吉富製薬株式会社 代表者 田坂 元祐

4. 代理人

住 所 大阪市東区平野町 3 丁目 35 番地

名 称 吉富製薬株式会社内

氏 名 介理士 高宮城 勝

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書を以下の通り補正する。

(1) 第 21 ページ下から 2 行の「チルエステル」の後に「融点 288~290℃」を挿入する。

(2) 第 24 ページ下から 2 行と末行の間に以下の記載を挿入する。

「◎ 5-エチル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 198~201℃

◎ 1,3-ジメチル-5-オクチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエステル 融点 161~165℃

◎ 5-(1-ブテニル)-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソ

イミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン

酸エチルエステル 融点 203~208℃

◎ 1,3-ジメチル-5-ステアリル-1,2,5,8-テ

トラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチ

ルエステル 融点 149~151℃

◎ 1,3,5-トリメチル-1,2,5,8-テ

トラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸エチルエ

ステル 融点 279~282℃

◎ 1,3-ジメチル-5-(2-メチルアリル)

-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオ

キソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カル

ボン酸エチルエステル 融点 228~230℃

◎ 1,3-ジメチル-5-(1-メチルアリル)

-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオ

キソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カル

ボン酸エチルエステル 融点184~187℃

④5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチ

ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ

ルボン酸エチルエステル 融点120~123℃

④5-(2-エチルヘキシル)-1,3-ジメチ

ル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジ

オキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-カ

ルボン酸エチルエステル 融点160.5~162

℃

(3)第30ページ2行の「ルボン酸」の後に「融点

326~327℃(分解)」を挿入する。

(4)第30ページ下から4行の「4,5-g]キノ

リン-7-カルボン酸」の後に「融点320℃以

上」を挿入する。

(5)第31ページ3行の「4,5-g]キノリン-

7-カルボン酸」の後に「融点280~282℃

」を挿入する。

(6)第32ページ2行の「酸」の後に「融点308

~311℃(分解)」を挿入する。

(7)第32ページ6行の「ルボン酸」の後に「融点

222~224℃」を挿入する。

(8)第32ページ9行の「[4,5-g]キノリン-

-7-カルボン酸」の後に「融点212~214

℃」を挿入する。

(9)第41ページ1行の「4,5-g]キノリン-

-7-ヒドロキサム酸」の後に「融点246~24

9℃(分解)」を挿入する。

加第41ページ7行の「4,5-g]キノリン-

-7-ヒドロキサム酸」の後に「融点249~25

1℃(分解)」を挿入する。

(11)第41ページ10行の「4,5-g]キノリン

-7-ヒドロキサム酸」の後に「融点246~2

49℃(分解)」を挿入する。

(12)第43ページ11行と12行の間に「融点24

9~252℃(分解)」を挿入する。

(13)第45ページ末行の「キサム酸」の後に「融点

249~252℃(分解)」を挿入する。

(14)第46ページ4行の「ヒドロキサム酸」の後に

「融点238~241℃(分解)」を挿入する。

(15)第46ページ7行と8行の間に「融点217~

219℃(分解)」を挿入する。

(16)第46ページ下から5行と4行の間に「融点1

58~162℃」を挿入する。

(17)第46ページ下から2行と末行の間に以下の記

載を挿入する。

「④1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒ

ドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]

キノリン-7-ヒドロキサム酸 融点343~3

46℃(分解)

④1,3-ジメチル-5-イソプロピル-1,2

,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミ

ダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム

酸 融点233~234℃(分解)

④5-アルキル-1,3-ジメチル-1,2

,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミ

ダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム

酸 融点161~170℃

④5-グリニル-1,3-ジメチル-1,2,5

,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ

[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸

融点186~190℃

④1,3-ジメチル-5-プロペニル-1,2,

5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸
融点305~306°C(分解)

◎5-(4-クロロベンジル)-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸 融点196~199°C(分解)

◎1,3-ジメチル-5-(2-メチルアリル)-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸 融点234~237°C(分解)

◎5-エチル-1,3-ジメチル-1,2,5,8-テトラヒドロ-2,8-ジオキソイミダゾ[4,5-g]キノリン-7-ヒドロキサム酸カリウム 融点199~202°C(分解)

特許第53-50197(15)
手続補正書(自発)

昭和52年10月26日

特許庁 長官 熊谷善二 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第123626号

2. 発明の名称

イミダゾキノリン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名称 (672) 吉富製薬株式会社
代表者 田坂元祐

4. 代理人

住所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏名 弁理士 高宮城勝
(6030)



5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書(昭和52年10月24日付手続補正)に

手続人

より補正されたもの)を以下の通り補正する。

- (1) 前記補正書第2ページ第1行の「エチル」を「ブチル」に訂正する。
- (2) 同第7ページ末行の「5-ブロベニル」を「5-(1-ブロベニル)」に訂正する。

以上